

Возросшая в последнее время роль иммунологических исследований в хирургии определяется прогрессивным увеличением числа хирургических больных с иммунодефицитами и постоянным повышением резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам [2, 8, 14]. В хирургии принципы иммунологии используются для предупреждения и лечения инфекций, борьбы против острых лекарственных аллергических реакций и коррекции иммунной недостаточности, возникающей вторично в ходе различных хирургических заболеваний [4,10, 13].

В последние годы усиливается интерес к роли глутатиона и связанных с ним ферментных систем, так как предполагается, что глутатион регулирует концентрацию реакционноспособных интермедиантов (активные формы кислорода) эндо- и экзогенного происхождения на безопасном для организма уровне [1].

С учетом особенностей внутриклеточного метаболизма и проявлений иммунодефицита у больных острым панкреатитом было сформулировано следующее положение: традиционное патогенетическое лечение больных острым панкреатитом должно проводиться параллельно с их иммунореабилитацией, обязательно включающей в себя кроме иммуностропных препаратов и метаболические корректоры [5]. В качестве последнего в комплексное лечение больных острым панкреатитом нами был включен препарат, способствующий активации анаболических процессов и являющийся субстратом метаболизма - глутоксим.

Глутоксим является структурным аналогом естественного метаболита - окисленного глутатиона. Искусственная стабилизация дисульфидной связи окисленного глутатиона позволяет многократно усилить физиологические эффекты, присущие естественному немодифицированному окисленному глутатиону. Работа клетки в новом окислительно-восстановительном режиме и изменение динамики фосфорилирования ключевых блоков сигнальных систем и транскрипционных факторов, в первую очередь иммунокомпетентных клеток, определяет иммуномодулирующий и системный цитопротекторный эффект препарата. Многие авторы указывают на гепато- и нефропротекторное действие глутоксима.

Настоящая работа посвящена анализу влияния глутоксима на систему иммунитета и клеточный метаболизм у больных острым панкреатитом.

Материалы и методы исследования

Обследовано 29 больных отечной формой острого панкреатита различной этиологии. Диагноз ставился на основании жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов осмотра и ультразвукового исследования. Контрольную группу составили 20 больных, получавших традиционную терапию (спазмолитики, антибиотики). На фоне традиционной терапии глутоксим получали 9 больных, препарат вводился внутримышечно ежедневно по 5-40 мг (50-300 мг на курс) в течение 5 дней.

На 1-3-и и 5-е сутки заболевания проводилась оценка иммунного статуса больных; контролем служили иммунологические показатели 68 здоровых доноров.

С целью определения характера метаболических изменений в организме при остром панкреатите и для определения характера действия глутоксима в цельной крови определяли активность внутриклеточных НАД(Ф)-зависимых ферментов биолюминесцентным методом А.А. Савченко и Л.Н. Сунцовой (1989) в нашей модификации [9,11,12].

Изучалась активность ферментов: глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (ГбФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназы (ДДГ), НАД- и НАДФ-зависимых малатдегидрогеназ (НАДМДГ, НАДФМДГ), глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ, НАДФГДГ), изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), а также глутатион-редуктазы (ГР). Выбор спектра ферментов был обусловлен тем, что они, контролируя реакции разных путей внутриклеточного обмена (цикл трикарбоновых кислот, пентозофосфатный цикл, гликолиз и других), обладают высокой информативностью и характеризуют основные - энергопродуцирующие и синтетические - метаболические процессы, от которых зависит функциональное состояние клеток. Показатели активности указанных ферментов позволяют оценить изменения субстратных потоков на основных направлениях клеточного обмена веществ [3,7,15].

Результаты исследования и их обсуждение

Из представленных в таблице 1 результатов видно, что изменения гемо- и лейкограммы больных отечной формой острого панкреатита до начала лечения соответствовали типичным нарушениям, встречающимся при данной патологии [6].

Показатели иммунного статуса больных острым панкреатитом свидетельствуют о наличии при этом процессе иммунодефицитного состояния. Оно характеризуется лимфопенией, уменьшением числа Т-лимфоцитов и объема их иммунорегуляторных субпопуляций. Изменения в лейкограмме этих больных характерны для острого воспалительного процесса.

Таким образом, наиболее характерными проявлениями со стороны иммунной системы больных ОП можно считать иммунодефицитное состояние, выражающееся в большей степени нарушениями в клеточном звене иммунной системы.

После 8 дней лечения наблюдалась положительная динамика показателей СОЭ, количества лейкоцитов в периферической крови и процентного содержания их различных популяций. При этом отмечено, что более выраженными были положительные сдвиги у больных из группы, получавшей глутоксим.

Показатели клеточного звена иммунитета в этот период заболевания также отражали тенденцию к их «нормализации»: уменьшалась лимфопения, увеличивалось количество Т-лимфоцитов и Т-хелперов при снижении числа Т-супрессоров. По мере уменьшения интоксикации и улучшения состояния больных динамика изменений большинства указанных показателей в группе с глутоксимом была более выраженной, чем в контрольной группе.

Изменения активности гуморального звена в процессе лечения подтверждались достоверным уменьшением концентрации в сыворотке крови больных иммуноглобулинов А, М, G.

Проведенные исследования также позволили установить наличие существенных изменений в динамике метаболических параметров цельной крови больных, получавших глутоксим. Активность таких ферментов, как НАДГДГ, НАДИЦДГ и ГР, определялась менее высокой ($P < 0,1$), чем до лечения. Для двух из ферментов - ДДГ и НАДМДГ - в экспериментальной группе определялись более высокие, чем до лечения, значения ($P < 0,05$).

Можно заключить, что применение глутоксима при остром панкреатите вызывает изменения активности внутриклеточных метаболических ферментов, которые отражают тенденцию к усилению обменных процессов в ее клетках. Это происходит за счет повышения активности энергопродуцирующих реакций ЦТК при повышении использования в нем субстратов с аминокислотного обмена; снижения интенсивности реакций гликолиза как за счет субстратов липидного обмена; умеренного повышения утилизации глюкозы в ПФП; повышения активности глутатионовой системы антиперекисной защиты и транспорта в клетки аминокислот.

Таблица1. Динамика показателей анализа крови больных отечной формой острого панкреатита в острый период заболевания (А) и на 8-е сутки лечения (В)

Показатели	Контрольная		Группа больных с г	
	А	В	А	В
Нь, г\л	133,00 ± 2,81	108,30 ± 1,73 $P_2 < 0,001$	130,50 ± 3,21	123,30 ± 2,76 $P_j < 0,001$
СОЭ, мм\ч	23,00 ± 1,56 $P_1 < 0,001$	15,31 ± 0,71 $P_j < 0,001$ $P_2 < 0,001$	21,01 ± 1,61	4,80 ± 0,44 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Лейкоциты, 10^9	12,60 ± 0,20	10,60 ± 0,13 $P_x < 0,01$ $P_2 < 0,001$	12,25 ± 0,5	6,80 ± 0,23 $P_j < 0,001$ $P_2 < 0,001$
П/я, %	19,60 ± 1,91	9,60 ± 0,13 $P_x < 0,01$ $P_2 < 0,001$	18,50 ± 1,21	2,31 ± 0,18 $P_x < 0,001$ $P_2 < 0,001$
С/я, %	65,61 ± 0,81	72,60 ± 1,19 $P_2 < 0,001$	64,65 ± 1,52	57,44 ± 1,34 $P_j < 0,001$ $P_2 < 0,01$
Лимф., %	11,30 ± 1,05	16,60 ± 0,7 $P_2 < 0,01$	10,90 ± 1,07	34,16 ± 0,78 $P_x < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Эозин., %	0,30 ± 0,02	0,60 ± 0,019 $P_2 < 0,001$	0,40 ± 0,12	0,83 ± 0,41
Моноц., %	4,30 ± 0,38	6,39 ± 0,37 $P_2 < 0,01$	4,37 ± 0,32	6,26 ± 0,24 $P_2 < 0,001$

Примечание. P_1 — достоверность различий параметров клинических групп; P_2 — достоверность различий показателей А/В.

Таблица2. Показатели иммунитета больных отечной формой острого панкреатита в острый период заболевания (А) и на 5-е сутки лечения (В)

Показатель	Контроль	Больные с традиционной терапией		Больные с глутоксимом	
		(n = 20)		(n = 9)	
		А	В	А	В

Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,31 ± 0,16	12,6 ± 0,91 P _i < 0,001	10,6 ± 0,18 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01	12,25 ± 0,5	6,8 ± 0,23 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,05 ± 0,06	1,0 ± 0,2 P _i < 0,001	1,81 ± 0,02 P _i < 0,001 P ₂ < 0,01	1,10 ± 0,18	2,5 ± 0,13 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001
Т-лимфоциты, абсол.	0,97 ± 0,03	0,9 ± 0,1	0,94 ± 0,05	0,90 ± 0,08	1,01 ± 0,04

Т-лимфоциты, %	48,40 ± 1,4	35,84 ± 1,17 P _i < 0,001	45,84 ± 1,74 P ₂ < 0,01	39,42 ± 1,20 P _i < 0,05	50,3 ± 1,24 P _i < 0,1	1
Т-хелперы, %	31,94 ± 1,4	17,6 ± 1,23 P _i < 0,001	28,65 ± 1,87 P _i < 0,001 P ₂ < 0,01	20,1 ± 1,17	32,73 ± 1,52 P ₂ < 0,001	
Т-супрессоры, %	30,51 ± 1,1	46,75 ± 0,41 P _i < 0,001	37,75 ± 1,32 P _i < 0,01	42,5 ± 0,54 P ₁ < 0,001	31,6 ± 1,33 P _i < 0,01 P ₂ < 0,001	
ИРИ	1,07 ± 0,05	0,37 ± 0,02 P _i < 0,001	0,79 ± 0,06 P _i < 0,001 P ₂ < 0,01	0,43 ± 0,01 P _i < 0,05	1,13 ± 0,04 P _i < 0,001 P ₂ < 0,001	
IgA, г/л	1,51 ± 0,09	2,07 ± 0,12 P _i < 0,001	1,79 ± 0,06 P _i < 0,001 P ₂ < 0,05	1,99 ± 0,09	1,48 ± 0,07 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,001	

IgG, г/л	10,33 ± 0,36	9,67 ± 0,24	10,79 ± 0,06	9,34 ± 0,32	10,9 ± 0,41 P ₂ < 0,01
IgM, г/л	1,20 ± 0,06	1,67 ± 0,08 P _i < 0,001	1,29 ± 0,06 P ₂ < 0,01	1,69 ± 0,07	1,19 ± 0,05 P ₂ < 0,001

Примечание. P₁ — достоверность различий параметров клинических групп; P₂ — достоверность различий показателей А/В.

Таблица 3. Динамика показателей метаболических ферментов крови больных отечной формой острого панкреатита в острый период заболевания (А) и на 5-е сутки лечения (В)

Ферменты	Больные с глутоксимом (n = 9)	
	А	В
ГбФДГ	0,022 ± 0,010	0,044 ± 0,017
ГзФДГ	0,007 ± 0,003	0,032 ± 0,009 P < 0,05
ДДГ	0,335 ± 0,127	0,029 ± 0,010 P < 0,05
НАДМДГ	0,646 ± 0,223	0,031 ± 0,014 P < 0,05
НАДФМДГ	0,046 ± 0,019	0,042 ± 0,022
НАДФГДГ	0,014 ± 0,004	0,043 ± 0,022
НАДГДГ	1,034 ± 0,597	5,189 ± 2,616 P < 0,1
НАДИЦДГ	0,023 ± 0,018	4,005 ± 1,831 P < 0,1
НАДФИЦДГ	0,087 ± 0,026	0,691 ± 0,352
ГР	0,017 ± 0,006	0,329 ± 0,158 P < 0,1

Примечание. P — достоверность различий показателей А/В.